(Aus dem chemischen Laboratorium des physiologischen Instituts zu Breslau)

Über therapeutisch verwendete Silberverbindungen,

insbesondere über

Silber-Eiweissverbindungen mit specieller Berücksichtigung der Silberverbindungen des Kaseïns

INAUGURAL-DISSERTATION

der

hohen medizinischen Fakultät der Königl. Universität Breslau

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin und Chirurgie

vorgelegt und mit Genehmigung derselben veröffentlicht

von

LUDWIG HIRSCHSTEIN

Arzt aus Breslau.

ACAD. MEDICINA BIBL.

DRUCK VON F. GOLDSTEIN
BRESLAU.

1903

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Fakultät
der Universität Breslau.

Referent: Professor Dr. *Hürthle*, Dekan.

I. Teil.

Chemische Untersuchung einiger fabrikmässig hergestellten Silberverbindungen.

Im Laufe der letzten Jahre sind von der chemischen Industrie eine grosse Anzahl von organischen Silberverbindungen, insbesondere von Silbereiweissverbindungen in den Handel gebracht worden, die sämtlich dazu bestimmt sind, das Argentum nitricum in der Gonorrhoe-Therapie zu ersetzen. Das Argentum nitricum hat nämlich neben seiner unbestritten anerkannten bactericiden Kraft doch den Nachteil, dass es mit Kochsalz und eiweisshaltigen Flüssigkeiten Niederschläge giebt. Bringt man verdünnte Lösungen von salpetersaurem Silber auf secernierende Schleimhautflächen, so geht infolgedessen das Silber mit den Eiweisskörpern bezw. dem Chlornatrium des Sekrets unlösliche Verbindungen ein, die eine Decke auf der Schleimhautoberfläche bilden und so ein tieferes Eindringen des Medicaments in die Schleimhaut verhindern. Da aber gerade bei der Gonorrhoe-Therapie diese Tiefenwirkung, wie von Neisser betont wurde, von hervorragender Bedeutung ist, weil die Gonokokken auch innerhalb des Epithels und nicht nur auf der Oberfläche zu finden sind, so suchte man Silberverbindungen herzustellen, welche mit Eiweisslösungen keine Niederschläge geben. Ammoniakalische Silberlösungen geben nun zwar mit Eiweiss keinen Niederschlag, die Anwendung einer solchen Lösung verbietet sich aber wegen ihrer starken Ätzwirkung. Diese Ätzwirkung sollte nun durch das Argentamin, einer Auf-

lösung von Silber-Phosphat in der gleichen Menge Äthylendiamin vermieden werden. Aber auch dieses Mittel wirkt ziemlich stark reizend auf die Schleimhaut, wodurch sein Wert, der nach Schäffer in einer hervorragenden Tiefenwirkung besteht, wesentlich beeinträchtigt wird.

Röhmann und Liebrecht wurden nun durch die von ihnen gemachte Beobachtung, dass Lösungen von Kaseïn in Alkali bei Zusatz von Silbernitrat Lösungen geben, die sich auch mit anderen Eiweisskörpern z. B. Blutserum oder Hühnereiweiss mischen lassen, ohne Niederschläge zu geben, auf die Idee geführt, lösliche Silberverbindungen des Kaseïns zum Ersatz des Argentum nitricum in die Gonorrhoe-Therapie einzuführen. So entstand das Argonin, eine Verbindung aus Kaseïn mit Silber und Alkali. In rascher Folge wurden hierauf von der Industie eine grosse Anzahl nach ähnlichen Gesichtspunkten hergestellter Silbereiweissverbindungen, Protargol, Albargin, Nargol u. s. w. in den Handel gebracht.

Gleichzeitig wurden auch auf Grund von Crédé ausgeführter bacteriologischer Untersuchungen die Silberverbindungen von Milchsäure und Citronensäure, Itrol und Aktol, therapeutischen Zwecken empfohlen. Ihnen schloss sich später das Ichthargan, das Silbersalz einer organischen Sulfosäure, an.

Mit diesen verschiedenen Präparaten sind bereits eine grosse Anzahl klinischer Versuche angestellt worden. Von manchen Autoren wurde dieses, von anderen jenes Präparat bevorzugt. Für die Beurteilung dieser Präparate schien es von Wert, ihre chemischen Eigenschaften mit einander zu vergleichen.

Auf Veranlassung von Herrn Geheimrat Professor Dr. Neisser unterzog ich mich dieser Aufgabe, und führte die im Folgenden zu beschreibenden Versuche unter Leitung von Herrn Professor Dr. Röhmann in der chemischen Abteilung des physiologischen Instituts der Universität Breslau aus.

Die Silbersalze organischer Säuren.

Von Silbersalzen organischer Säuren wurden Ichthargan, Itrol und Aktol auf ihre chemischen Eigenschaften geprüft.

Die bacteriologische und chemische Erstuntersuchung des Ichthargans ist von Dr. Aufrecht ausgeführt und in No. 31 der Deutschen medizinischen Wochenschrift (1900) veröffentlicht worden. Nach ihm ist das „Ichthargan, Argentum thiohydrocarburosulfonicum solubile, ein braunes, amorphes, geruchloses und beständiges Pulver; es enthält 30% Silber, das an organische, aus der Ichthyolsulfosäure gewonnene, bis 15% Schwefel enthaltende Körper gebunden ist. Das Präparat löst sich leicht und vollkommen im Wasser, in Glycerin und in verdünntem Spiritus; es ist unlöslich in absolutem Alkohol, Äther und Chloroform. Die wässrige Lösung färbt sich, dem Lichte ausgesetzt, allmählich dunkler; in braunen Gläsern aufbewahrt ist sie beständig. Eine concentrierte Lösung des Präparats wird von Kochsalzlösung gefällt, ebenso von Eiweisslösung, doch löst sich die Fällung im Überschuss des Eiweisses leicht wieder auf."

Die eigene Untersuchung des Ichthargans ergab folgendes Resultat: der Silbergehalt der lufttrockenen Substanz beträgt 33,04%. Ichthargan ist leicht in Wasser löslich; 0,5 gr. geben schon mit 10 Tropfen Wasser eine vollkommene Lösung. Die einprocentige Lösung ist dunkelbraun und klar, nach 48stündiger Einwirkung von Licht erscheint die Flüssigkeit dunkler gefärbt, der Boden des Glases ist mit einem geringen braunen Niederschlage bedeckt, auf der Flüssigkeit schwimmt ein metallisches Häutchen.

Die Reaktion der Ichtharganlösung ist neutral.

Bei reichlichem Zusatz von $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure entsteht in der Lösung ein ziemlich bedeutender Niederschlag, der sich nicht in Salpetersäure, wohl aber in Ammoniak löst. Zusatz von Salpetersäure allein giebt keinen Niederschlag. Zusatz von $^1/_{10}$ Normal-Natronlauge bewirkt starke

braunschwarze Trübung, die sich nicht in Salzsäure, wohl aber in Essigsäure und Salpetersäure löst.

Ichtharganlösung giebt mit einprocentiger Kochsalzlösung Trübung und Niederschlag; einprocentige Jodkalilösung bringt keine Veränderung in der Flüssigkeit hervor. Zusatz von Ammoniumsulfid bewirkt Schwarzfärbung der Ichtharganlösung. Wenige Tropfen mit Essigsäure bis zur schwachen Rotfärbung von Phenolphtaleïn versetzte Hühnereiweisslösung bewirken deutliche Trübung der Ichtharganlösung.

Das 20stündige Dialysat einer concentrierten Lösung giebt mit Salzsäure ziemlich starke Trübung, die sich nicht in Salpetersäure, wohl aber in Ammoniak löst. Die Diphenylamin- und Brucinreaction sind negativ. Schwefelwasserstoff giebt Schwarzfärbung des Dialysats.

Mit Itrol und Aktol (Crédé) wurden folgende Versuche angestellt: Itrol (citronensaures Silber) ist ein weisses geruchloses Pulver. Der Silbergehalt des lufttrockenen Präparats beträgt 59,56%. In Wasser ist Itrol schwer, nach Crédé etwa im Verhältnis 1:3800 löslich. Die Lösung zeigt schwache Opalescenz, blaues Lakmoïd wird von ihr leicht gerötet, rotes Lakmoïd leicht gebläut. Mit Natronlauge färbt sich die Lösung gelb, Zusatz von 1% Kochsalz oder Jodkalilösung ruft schwache Trübung hervor, Ammoniumsulfid bewirkt Braunfärbung der Lösung. Einige Tropfen Itrollösung bewirken in Hühnereiweisslösung deutliche Trübung.

Das Aktol (milchsaures Silber), dessen Silbergehalt auf lufttrockene Substanz berechnet 44,35% beträgt, ist dagegen in Wasser leicht, etwa im Verhältnis 1 : 15 löslich. Die einprocentige Lösung ist wasserhell und klar, rotes Lakmoïd wird durch sie gebläut, Natronlauge ruft in ihr einen gelben, Kochsalz, bezw. Jodkalilösung weissliche Niederschläge hervor, die sich in Ammoniak lösen. Zusatz von Ammoniumsulfid bewirkt einen schwarzen Niederschlag.

Silbereiweissverbindungen.

Zur Darstellung von Silbereiweissverbindungen sind bisher teils native Eiweisskörper, teils Umwandlungsprodukte von solchen benützt worden. Argonin wird aus Kaseïn gewonnen, Nargol mit Hilfe einer aus Hefe gewonnenen Nucleïnsäure dargestellt. Zur Darstellung des Silbernucleïn (Basel) dient Parakaseïn, zur Darstellung von Protargol dienen Albumosen, von Albargin Gelatosen.

Das Argonin wird nach der Angabe von Dr. Liebrecht in den therapeutischen Monatsheften (Juni 1895) in folgender Weise dargestellt: „Eine Lösung der Natriumverbindung des Kaseïns wird mit Argentum-nitricumlösung versetzt und die Mischung mit Alkohol gefällt. Der so entstandene Niederschlag stellt nach dem Trocknen ein feines weisses Pulver dar, welches als Argonin bezeichnet wird.“

Das Präparat zeigt nach Liebrechts Mitteilung folgendes Verhalten: „Übergiesst man Argonin mit Schwefelwasserstoffwasser und dann mit Ammoniak, so löst sich das Pulver unter Braunfärbung; eine Mischung von Kaseïnnatrium und salpetersaurem Silber scheidet bei dieser Behandlung schwarzes Schwefelsilber ab. Das Präparat ist frei von Salpetersäure, wie durch den negativen Ausfall der Diphenylaminreaktion bewiesen wird. Argonin ist in heissem Wasser leicht, in kaltem Wasser schwer löslich. Das Auflösen des Mittels in Wasser ist unter gewissen Vorsichtsmassregeln zu bewerkstelligen, doch lassen sich 10- und mehrprocentige Lösungen herstellen. Wie alle Silberverbindungen sind auch dieses Silbersalz, sowie namentlich seine Lösungen, lichtempfindlich, und müssen deswegen in dunklen Flaschen aufbewahrt werden. Argoninlösungen reagieren auf Curcuma neutral, enthalten also kein freies Alkali.

Durch Säuren wird Argonin in seine Bestandteile gespalten. Argonin löst sich leicht in Eiweiss, so lassen sich z. B. 10procentige Lösungen in Serum herstellen, wenn

man das Pulver mit Serum gut anrührt und schwach erwärmt. Eiweisshaltige Flüssigkeiten wie Hühnereiweiss, Rinderblutserum, Hydrocelenflüssigkeit werden durch Argoninlösungen nicht gefällt. Bei längerem Stehen setzen die Mischungen unbedeutende dunkle Niederschläge ab.

Das Silber lässt sich in dem Argonin nicht durch die gewöhnlichen Silberreagentien nachweisen. Kochsalz giebt mit Argoninlösung keinen Niederschlag; es findet im Gegenteil bei Zusatz von schwachen Lösungen eine Aufhellung der Opalescenz statt. Dasselbe erfolgt beim Zusatz von Alkalien. Selbst Schwefelkalien bewirken keine Abscheidung von Schwefelsilber, sondern Aufhellung unter Dunkelfärbung der Lösung. Dieses auffallende Verhalten zu Reagentien zeigt das Silber nicht bloss in seinen Verbindungen mit Kaseïn, sondern auch in anderen Eiweisslösungen, z. B. der Lösung, welche man erhält, wenn man Argentum natricum zu einem Überschuss von Hühnereiweiss oder Serum hinzusetzt. Die Silberverbindung des Kaseïns lässt sich vergleichen mit dem Natriumsalz der Ferrialbuminsäure Schmiedebergs, in welchem das Eisen ähnlich, wie im Argonin das Silber, durch die gewöhnlichen Reagentien nicht nachweisbar ist. Diese Erscheinung erklärt sich vielleicht dadurch, dass im Eiweiss neben COOH-Gruppen noch OH- resp. NH_2- oder NH-Gruppen enthalten sind, in denen der Wasserstoff durch Metalle vertretbar ist. Der Silbergehalt des Argonins beträgt 4,28%.“

Die eigene Untersuchung des Präparats ergab folgendes Resultat:

Der Silbergehalt des lufttrockenen Argonins, aus der Asche mit heisser Salpetersäure ausgezogen und als Chlorsilber ermittelt, beträgt 3,55%. Argonin, im Verhältnis von 1 zu 10 mit kaltem Wasser angerührt, giebt beim Erwärmen eine trübe Lösung Die einprocentige, nach Liebrechts Angaben hergestellte Argoninlösung ist eine weissliche opalisierende Flüssigkeit. Nach 48stündiger Einwirkung von Licht ist die Flüssigkeit schwarzbraun gefärbt und

trübe, am Boden des Glases findet sich ein mässiger braunroter Niederschlag. Rotes Lakmuspapier wird durch die Lösung schwach, rotes Lakmoïd deutlich gebläut.

Die Neutralisation der einprocentigen Argoninlösung mit $^1/_{10}$ Normalsäure ergab folgendes Resultat: Beim Verschwinden der alkalischen Reaktion auf Lakmoïd entsteht in der Lösung ein Niederschlag, der sich bei weiterem Zusatz von Salzsäure wieder löst. Es bleibt nur eine geringe Opalescenz übrig, die sich auf Ammoniakzusatz noch etwas aufhellt. Bei reichlichem Zusatz von Salzsäure oder Salpetersäure entsteht dagegen ein Niederschlag, der sich nur in Ammoniak löst.

Die Titration mit $^1/_{10}$ Normal-Natronlauge bis zur Braunfärbung von Curcuma ergiebt keine Veränderung. Einprocentige Kochsalzlösung bewirkt in keiner Konzentration Trübung oder Niederschlag, ebensowenig einprocentige Jodkalilösuug. Auf Zusatz von Ammoniumsulfid zeigt Argoninlösung Braunfärbung. Mit Essigsäure versetzte Hühnereiweisslösung bewirkt, in geringer Menge der Argoninlösung zugesetzt, keine Veränderung; fügt man dagegen wenige Tropfen Argonin zu einem Überschusse von Eiweiss, so entsteht starke Trübung und reichlicher Niederschlag.

Das 20stündige Dialysat ist wasserhell und giebt weder mit Salzsäure, noch mit Diphenylamin oder Brucin Reaktion, auch nach 70 Stunden ist die Diphenylaminreaktion negativ.

Das Protargol wurde von Dr. Eichengrün „mit Hilfe gewisser Proteïnstoffe“ dargestellt. Über die chemische Natur des Präparats macht Dr. Eichengrün in der pharmaceutischen Centralhalle 1897 No. 39 folgende Angaben:

„Das Silber ist in dem Protargol nicht nur in maskierter Form, sondern auch in organischer Bindung d. h. anstatt in Form eines Salzes oder Doppelsalzes in fester Verbindung mit dem Proteïnmolekül enthalten. Diese Verbindungen werden nicht nur nicht durch Alkalien oder Schwefelalkalien, sondern auch nicht durch Säuren gespalten,

und sind infolgedessen in ihrer physiologischen Wirkung von jeglichem chemischen Einfluss unabhängig.

Das Protargol ist ein staubfeines, hellgelbes Pulver, welches sich ohne jegliche Cautelen leicht in Wasser löst, insbesondere wenn man es zunächst anfeuchtet und dann erst die Hauptmenge des kalten oder lauwarmen Wassers unter Umrühren zugiebt. Die völlig klaren hellbraunen Lösungen, die sich bis zu einem Gehalt von 50% darstellen lassen, reagieren vollkommen neutral, verändern sich nicht beim Erwärmen, sondern werden nur bei längerem Erhitzen oder andauernder Belichtung dunkel gefärbt. Der Gehalt des Protargols an Silber beträgt 8,3%. Seine Lösungen werden weder durch Alkalien noch Schwefelalkalien, weder durch Eiweiss, noch durch Kochsalz gefällt, noch werden sie durch Säuren zerlegt. Concentrierte Salzsäure giebt zwar in Protargollösungen einen Niederschlag, doch besteht dieser nicht aus Chlorsilber, sondern aus unverändertem Protargol, welches sich beim Verdünnen wieder klar löst.“

Weitere Angaben über die chemische Natur des Protargols finden sich in der Litteratur nicht. Die eigene Untersuchung ergab folgendes Resultat:

Der Silbergehalt des lufttrockenen Präparats ergab einen Wert von 7,62%. Protargol löst sich im Verhältnis 1:100 ziemlich leicht selbst in kaltem Wasser, im Verhältnis 5:100 erfolgt die Lösung auch beim Erwärmen etwas schwierig. Die einprocentige Lösung ist braungelb und ziemlich klar. 48 Stunden der Einwirkung des Tageslichts ausgesetzt, wird die Flüssigkeit dunkler und leicht getrübt, es zeigt sich aber kein Niederschlag und kein Belag an der Glaswand. Die Reaktion der Lösung ist folgende: Blaues Lakmus und blaues Lakmoïd bleiben unverändert, rotes Lakmus und rotes Lakmoïd werden gebläut.

Fügt man zu 10 ccm der einprocentigen Protargollösung tropfenweise $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure, so zeigt sich Folgendes: Jeder Tropfen Salzsäure bewirkt in der Protargollösung eine

Trübung, die sich aber stets sofort wieder löst, bis zu dem Augenblick, wo die alkalische Reaction auf Lakmoid verschwindet. Die Trübung bleibt jetzt bestehen, es zeigt sich auch ein geringer Niederschlag. Derselbe löst sich jedoch bei weiterem Salzsäurezusatz wieder auf. Reichlicher Zusatz von Salzsäure oder Salpetersäure bringt einen Niederschlag hervor, der sich nur in Ammoniak löst. Titration mit $^1/_{10}$ Normal-Natronlauge bis zur deutlichen Braunfärbung von Curcuma verändert die Protargollösung nicht. Einprocentige Kochsalzlösung giebt mit einprocentiger Protargollösung in keiner Concentration Trübung oder Niederschlag, ebensowenig einprocentige Jodkalilösung. Bei Zusatz von Ammoniumsulfid färbt sich die Protargollösung dunkelbraun. Mit Essigsäure versetzte Hühnereiweisslösung zeigt mit einprocentiger Protargollösung folgendes Verhalten: Einige Tropfen Eiweisslösung, in die Protargollösung gegossen, verursachen weder Trübung noch Niederschlag. Giesst man umgekehrt einige Tropfen Protargollösung in die Eiweisslösung, so entsteht eine leichte Trübung. Dialysatorversuche ergaben folgendes Resultat: Das 20stündige Dialysat ist wasserhell. Salzsäurezusatz ergiebt eine leichte Trübung, die unlöslich in Salpetersäure aber löslich in Ammoniak ist. Bei Zusatz von Diphenylamin ergiebt das 20stündige Dialysat Blaufärbung, die bei dem 70stündigen besonders ausgeprägt ist. Die Ueberschichtungsprobe mit Eisensulfat ist negativ, dagegen die Brucinreaction positiv, das Dialysat enthält also Salpetersäure.

Albargin ist nach der Veröffentlichung von Dr. Bornemann in der „Therapie der Gegenwart“ März 1901 eine leicht dialysierbare Doppelverbindung von *Argentum nitricum* mit Gelatose. Sie stellt ein fast weises, in jedem Verhältnisse sehr leicht wasserlösliches Pulver dar. Zur Lösung kann Aqua fontana, auch kaltes, verwendet werden, die Lösung bleibt auch in weissen Flaschen bei Vermeidung zu hellen Lichtes unzersetzt. Für längere Aufbewahrung sind dunkle Flaschen vorzuziehen. Die Lösungen reagieren vollkommen

neutral. Specifische Silberreagentien, verdünnte Salzsäure, Kochsalslösung, Natronlauge, Schwefelwasserstoff zeigen, dass das Silber ähnlich wie in den Silbereiweissverbindungen „maskiert“ ist. Doch ist diese Maskierung nicht so fest wie in den Silbereiweissverbindungen. Eiweisslösungen werden erst durch überschüssige Silberlösung nach einiger Zeit unvollkommen gefällt, der Niederschlag ist in verdünnter Kochsalzlösung, Harn, Speichel u. s. w. fast vollständig löslich. Ausserdem lässt sich eine Gelatose-Silberlösung mit einer Sublimatlösung 1 zu 10000 mischen, ohne sich zu zersetzen, die Mischungen bleiben haltbar. Es folgen sodann einige Versuche, welche Dr. Liebrecht anstellte, zur Demonstration der Dialysierfähigkeit des Gelatosesilbers, im Gegensatz zu Protargol. Angewendet wurden frisch hergestellte einprocentige Lösungen; je 1 Liter, enthaltend 0,75 gr Ag wurde im Siegfried'schen Dialysierapparat gegen 2 Liter Wasser dialysiert, wobei sich folgende Resultate ergaben:

Im Dialysat wurde gefunden:

Zeit	Gelatose-Silber ($7^1/_2$%)	Protargol
$^1/_2$ Stunde	0,0158 gr Ag	nicht bestimmbar,
2 Stunden	0,073 gr Ag	0,016 gr Ag.“

Albargin soll 15% Silber enthalten.

Eigene, mit dem Albargin angestellte Versuche zeigten Folgendes: Der Silbergehalt der lufttrockenen Substanz beträgt 13,64%. Albargin ist leicht in Wasser löslich. Die einprocentige Lösung ist eine hellgelbe, klare Flüssigkeit. Bei 48stündiger Einwirkung von Licht wird dieselbe braunschwarz und trüb; an der Wand des Glases haftet ein schwärzlicher Belag. Rotes Lakmoïd wird durch die Lösung leicht gebläut. Reichlicher Zusatz von $^1/_{10}$ Normalsäure bewirkt nur eine geringe Opalescenz, ebenso reichlicher Zusatz von Salpetersäure. Die Opalescenz verschwindet bei Ammoniakzusatz wieder vollkommen. Zusatz von $^1/_{10}$ Normal-Natronlauge bringt keine Veränderung in der Albarginlösung

hervor. Einprocentige Kochsalzlösung bewirkt in keiner Concentration Trübung oder Niederschlag, ebensowenig einprocentige Jodkalilösung, Ammoniumsulfid ruft Braunfärbung der Lösung hervor. Mit Essigsäure versetzte Hühnereiweisslösung bewirkt nur bei starkem Überschuss in der Lösung Opalescenz.

Das 20stündige Dialysat ist wasserhell, ergiebt mit Salzsäure leichte Trübung. die unlöslich in Salpetersäure, aber löslich in Ammoniak ist. Die Diphenylaminreaktion fällt bei dem 20stündigen Dialysat schwach, bei dem 70stündigen stark positiv aus. Bei letzterem ergiebt auch die Überschichtungsprobe mit Eisensulfat positives Resultat. Schwefelwasserstoffwasser bewirkt Braunfärbung des Dialysats.

Die Untersuchung von Largin, Nargol und Silbernucleïn (Basel) ergab folgende Resultate:

Largin ist ein schwarzgraues Pulver. Der Silbergehalt der lufttrockenen Substanz beträgt 10,1%.

Im Verhältnis von 1:100 löst es sich langsam, aber vollständig, in kaltem Wasser auf, auch im Verhältnis 5:100 ist es, wenn auch langsam, noch löslich. Bei 48stündiger Einwirkung von Licht zeigt die Lösung grünliche Fluorescenz und leichte Trübung. Rotes Lakmus und rotes Lakmoïd werden durch die Larginlösung stark gebläut, Curcuma wird dunkelgelb gefärbt, Largin ist also ziemlich stark alkalisch. Auf Zusatz von Salzsäure und Salpetersäure entstehen in der Lösung starke Niederschläge, Zusatz von Natronlauge bringt dagegen keine Veränderung hervor, auch Zusatz von Chlornatrium lässt die Lösung unverändert. Ammoniumsulfid bewirkt Braunfärbung derselben. Mit Eiweisslösung ist Larginlösung in jedem Verhältnis ohne Trübung mischbar.

Nargol enthält lufttrocken 8,99% Silber, es löst sich im Verhältnis 1:100 bei geringem Erwärmen leicht in Wasser auf. Die Lösung ist klar und gelb gefärbt. 48stündige Einwirkung von Licht lässt dieselbe so gut wie unverändert. Rotes Lakmuspapier und rotes Lakmoïd werden durch die Lösung gebläut. Auf Zusatz von $^1/_{10}$ Normalsalzsäure tritt

beim Verschwinden der alkalischen Reaction Opalescenz auf, die bei weiterem Zusatz von Salzsäure oder Salpetersäure sich nicht aufhellt, sondern im Gegenteil stärker wird. Die Opalescenz verschwindet aber bei Zusatz von Ammoniak. Zusatz von $^1/_{10}$ Normal-Natronlauge bewirkt keine Veränderung der Nargollösung, ebensowenig Zusatz von einprocentiger Kochsalz- oder Jodkalilösung. Versetzt man Nargollösung mit Ammoniumsulfid, so färbt sie sich dunkelbraun, bei reichlichem Ueberschusse von Hühnereiweiss entsteht in ihr eine leichte Trübung. Das 20stündige Dialysat ist klar und farblos und giebt weder mit Salzsäure noch mit Diphenylamin oder Brucin Reaction.

Silbernucleïn (Basel) hat einen Silbergehalt von 28,18%. Es löst sich im Verhältnis 1:100 mässig leicht in kaltem Wasser, die Lösung ist schwarzbraun und wird beim Stehen an der Luft dickflüssig. Rotes Lakmoïd wird durch sie gebläut. Salzsäurezusatz bringt in Silbernucleïnlösung einen bräunlichen Niederschlag hervor, der sich in Ammoniak wieder löst. Eiweisslösung bewirkt in ihr keine Veränderung. Das zwanzigstündige Dialysat giebt mit Salzsäure mässige Opalescenz, mit Brucin ziemlich starke Rotfärbung, mit Diphenylamin starke Blaufärbung, enthält also Salpetersäure.

Ergebnis der chemischen Untersuchung obiger Silberverbindungen.

Stellen wir nun die aus den angeführten Untersuchungen gewonnenen Resultate zusammen, so ergiebt sich folgendes: Die Silbersalze von organischen Säuren, das Ichthargan, Itrol und Aktol bilden eine besondere Gruppe; sie geben sämtlich Ionenreaktion des Silbers, sind also in dieser Beziehung mit dem Argentum natricum etwa auf eine Linie zu stellen. Der Silbergehalt der lufttrockenen Präparate beträgt für Ichthargan 33,04%, Aktol 44,35%, Itrol 59,56% (Argentum nitricum

63,5%). Itrol ist schwer, Aktol ziemlich leicht, Ichthargan sehr leicht in Wasser löslich. Die Reaktion der Aktollösung ist schwach alkalisch, die der beiden anderen Präparate neutral. Ichthargan und Aktol giebt mit Kochsalzlösung reichlichen Niederschlag von Chlorsilber, Itrol seiner geringen Löslichkeit entsprechend nur leichte Trübung, mit Natronlauge und Schwefelammonium geben Ichthargan und Aktol braune bezw. schwarze Niederschläge, Itrol nur Gelb- bezw. Braunfärbung der Lösung.

Im Verhalten zu Eiweisslösungen unterscheiden sich diese Präparate insofern vom salpetersauren Silber, als sie mit Eiweisslösungen nur Trübung ergeben, während Argentum nitricum das Eiweiss in Flocken fällt.

Betrachten wir nun im Vergleich hierzu die Silbereiweissverbindungen, so lassen sich dieselben nach ihrem Silbergehalt in folgender Reihe anordnen: Argonin 3,55%, Protargol 7,62%, Nargol 8,99%, Largin 10,1%, Albargin 13,64%, Silbernucleïn 28,18%.

Was die Löslichkeit der einzelnen Präparate anbelangt, so ist dieselbe beim Albargin am bedeutendsten, beim Argonin am geringsten, die anderen Präparate stehen in der Mitte.

Bei der Einwirkung von Licht zeigen die einzelnen Verbindungen ziemlich grosse Unterschiede. Einprocentige Protargol- und Nargollösung sind 48 Stunden wenig oder gar nicht verändert, dagegen zeigt Argonin- und Albarginlösung schwarze Verfärbung der Flüssigkeit und Beläge an der Glaswand bezw. Niederschläge, die von reduciertem Silber herrühren, Larginlösung zeigt nach 48 Stunden grünliche Fluorescenz.

Die Reaktion ist bei allen Präparaten mehr oder weniger alkalisch.

Reichlicher Zusatz von Salzsäure oder Salpetersäure ruft in den Lösungen fast aller Präparate Niederschlag oder

starke Trübung hervor, vermutlich aus in Säuren unlöslichen Silbereiweissverbindungen bestehend, die sich in Ammoniak wieder löst. Nur Albargin macht davon eine Ausnahme, es zeigt nämlich auch bei reichlicherem Säurezusatz nur eine geringe Opalescenz, die sich auf Ammoniakzusatz wieder völlig aufhellt.

Zusatz von Natronlauge bringt in den Lösungen aller Präparate keine Veränderung hervor, ebensowenig Kochsalz- oder Jodkalilösung, Zusatz von Ammoniumsulfid bewirkt in diesen Lösungen nur Braunfärbung, keinen Niederschlag von Schwefelsilber, das Silber ist also nicht in Ionenform in diesen Präparaten enthalten.

Fast alle Präparate zeigen mit einem starken Überschuss von Eiweisslösung geringe Trübung, Argoninlösung sogar reichlichen Niederschlag.

Die Diffusionsfähigkeit dieser Körper ist sehr gering. Salzsäure giebt nur leichte Trübung in Dialysat. Zum Teil beruhen diese Trübungen auf Verunreinigung einzelner Präparate mit salpetersaurem Silber. Das Dialysat von Protargol, Albargin und Silbernucleïn giebt nämlich deutliche Reaktion mit Diphenylamin. Am stärksten ist selbstverständlich der Gehalt an salpetersaurem Silber im Dialysat von Albargin, da dieses ein Gemisch von Gelatine und Argentum nitricum ist.

Von der ersten Gruppe unterscheiden sich also diese Silbereiweissverbindungen hauptsächlich dadurch, dass sie sämtlich weder mit Eiweiss noch mit Kochsalz grössere Niederschläge geben, und dass ihnen auch die übrigen Ionenreaktionen des Silbers vollkommen fehlen.

Die Thatsache, dass in Silberverbindungen von verhältnismässig hohem Silbergehalt das Silber sich dem Nachweis mit den gewöhnlichen Reagentien vollkommen entzieht, ist eine äusserst merkwürdige. Auch für die Beurteilung des therapeutischen Wertes dieser Präparate ist diese Eigen-

schaft sehr wesentlich. Es schien daher von Wert zu untersuchen, worauf dieses eigentümliche Verhalten beruht.

Zu diesem Zwecke wurden die Eigenschaften desjenigen Silberpräparats, von dem von vornherein anzunehmen war, dass es sich am leichtesten in Form einer wohlcharakterisierten chemischen Verbindung erhalten lassen würde, nämlich die des Silberkaseïns näher untersucht. Die Resultate sind im II. Teil der Arbeit näher auseinandergesetzt.

II. Teil.

Über die Silberverbindungen des Kaseïns.

Einleitung.

Das Kaseïn hat den Charakter einer Säure. Die Verbindungen des Kaseïns mit Alkalien und Erdalkalien wurden schon von Hammarsten, Söldner und Courant, von letzterem besonders mit Rücksicht auf ihr Verhalten zum Labferment untersucht. Metallverbindungen wurden neben den Verbindungen der Erdalkalien zuerst von Millon und Commaille (Comptes rendus 61. [1865] 221) dargestellt. Von letzteren war eine unlösliche Silberkaseïnverbindung in der Weise gewonnen worden, dass sie eine säurefreie Argentumnitricumlösung in ammoniakalische Kaseïnlösung eintrugen. Der weisse Niederschlag wurde mit Wasser, Alkohol und Aether behandelt. Das Präparat enthielt „ein Aequivalent Silberoxyd."

Eine lösliche Silberverbindung des Kaseïns stellt das im ersten Teil dieser Arbeit eingehend behandelte Argonïn dar.

Zur Darstellung der Silberverbindungen des Kaseïns wurde teils selbst bereitetes, teils von den Farbwerken in Höchst bezogenes Kaseïn verwendet.

Kaseïndarstellung.

1 Liter abgerahmte Kuhmilch wird mit 3 Liter Wasser verdünnt und allmählich so viel verdünnter Eisessig (1 zu 10)

zugesetzt, bis alles Kaseïn ausgefällt war; verbraucht wurden im Ganzen 33 ccm. Der Niederschlag wird auf dem Coliertuch zuerst mit schwach angesäuertem, später mit reinem Wasser ausgewaschen und dann in verdünntem Ammoniak 3 zu 200 gelöst. Das specifische Gewicht des unverdünnten Ammoniaks betrug 0,950. Aus der ammoniakalischen Lösung wird das Kaseïn wieder mit derselben Menge verdünntem Eisessig, also 33 ccm ausgefällt, auf dem Coliertuch ausgewaschen, mit Alkohol und Äther zerrieben und getrocknet. Das getrocknete Präparat wird schliesslich im Soxleth entfettet. Die Stickstoffbestimmung des so dargestellten Kaseïns nach Kjeldahl ergab aus 2 Bestimmungen auf Trockensubstanz berechnet 15,96% bezw. 16,07% N.

Die Aciditätsbestimmung des Kaseïns ergab folgenden Wert: 1 gr Kaseïn lufttrocken bindet 9,75 ccm $^1/_{10}$ Normal NaOH.

Verhalten einer für Phenolphtaleïn neutralen Lösung von Kaseïnnatrium zu salpetersaurem Silber.

Bringt man eine Lösung von Kaseïnnatrium mit salpetersaurem Silber zusammen, so erhält man je nach dem Mengen- und Concentrationsverhältnis beider Lösungen einen Niederschlag von wechselnder Zusammensetzung. Es ergiebt sich dies aus folgenden Versuchen.

Benützt wird in allen Fällen eine auf Phenolphtaleïn neutrale oder ganz schwachalkalisch reagierende Lösung von Kaseïn in verdünnter Natronlauge. Die zur Neutralisation erforderliche Menge $^1/_{10}$ Normal NaOH war vorher durch die Aciditätsbestimmung festgestellt worden.

Die Bestimmung des Silbers geschah in allen Fällen durch Titration mit einer vorher genau auf krystallisiertes Argentum nitricum eingestellten Rhodanammoniumlösung in der mit Salpetersäure versetzten Flüssigkeit. Als Indicator diente eine kaltgesättigte Lösung von Eisenammoniakalaun.

Die ersten Silberbestimmungen wurden in folgender Weise vorgenommen: Ein bestimmtes Volumen einer Silbernitratlösung, deren Silbergehalt in jedem Falle vorher festgestellt war, wird mit der Kaseïn-Alkalilösung versetzt. Von dem erhaltenen Niederschlage wird abfiltriert und in einer mit der Pipette abgenommenen Probe des Filtrats wieder eine Silberbestimmung vorgenommen.

Aus der Differenz ergab sich die Menge Silber, die das Kaseïn gebunden haben musste.

Versuch I.

In diesem Versuche wurde die Kaseïnlösung so lange mit $^1/_{10}$ $AgNO_3$ aus der Bürette versetzt, bis alles Kaseïn gefällt war. Dies erkennt man leicht daran, dass die Flüssigkeit auf rotes Lakmoïd nicht mehr aikalisch reagiert. In 10 ccm des Filtrats wurde dann der Silbergehalt durch Titrieren mit Rhodan-Ammonium bestimmt:

				Von 100 g Kaseïn gebunden
1)	25 ccm	8%	Kaseïn-Natronl. durch $^1/_{10}$ $AgNO_3$ gef.	11,65 gr Ag.
2)	„	4%	„ „ „ „ „ „	12,72 „
3)	„	2%	„ „ „ „ „ „	13,23 „

Kaseïn aus verdünnter Lösung gefällt, bindet also mehr Silber als in concentrierter. Beim Eintragen der Silberlösung in die Kaseïnlösung entsteht ein Niederschlag, der sich Anfangs in dem noch vorhandenen Kaseïnnatrium teilweise wieder löst. Es lässt sich daher auch, bevor alles Kaseïn ausgefällt ist, bereits Silber im Filtrat des Niederschlages nachweisen.

Versuch II.

2,0094 gr lufttrockenes Kaseïn werden mit 20 ccm $^1/_{10}$ $NaOH$ und etwas Wasser versetzt, bis zur Lösung geschüttelt und auf 100 ccm ergänzt. Die Lösung reagiert alkalisch auf Lakmoïd, mit Phenolphtaleïn giebt sie schwache Rotfärbung. Je 25 ccm der Lösung werden mit steigenden Mengen $^1/_{10}$ $AgNO_3$ versetzt filtriert, 10 ccm des Filtrats

werden auf ihren Silbergehalt geprüft. Die Differenz ergiebt die Menge des vom Kaseïn gebundenen bezw. des dem Niederschlag anhaftenden Silbers.

		100 gr Kaseïn (Trockensubstanz) binden
1)	25 ccm 2% Kaseïnl. vers. m. 10 ccm $^1/_{10}$ $AgNO_3$	11,93 gr Ag.
2)	„ „ „ „ „ „ 20 „ „ „	13,20 „ „
3)	„ „ „ „ „ „ 30 „ „ „	15,46?„ „
4)	„ „ „ „ „ „ 40 „ „ „	14,20 „ „

Bei gleicher Concentration der angewendeten Kaseïn- und Silberlösung enthält der Niederschlag mehr Silber, wenn die Menge der Silberlösung steigt.

Versuch III.

4,0238 gr lufttrockenes Kaseïn werden in derselben Weise wie oben gelöst und mit steigenden Mengen $^1/_{10}$ $AgNO_3$ versetzt.

		100 gr Kaseïn binden
1)	25 ccm 4% Kaseïnl. vers. m. 20 ccm $^1/_{10}$ $AgNO_3$	11,87 gr Ag.
2)	„ „ „ „ „ „ 40 „ „ „	12,37 „ „
3)	„ „ „ „ „ „ 80 „ „ „	13,23 „ „
4)	„ „ „ „ „ „ 100 „ „ „	17,61 „ „

Die 4procentige Kaseïnlösung zeigt also steigenden Mengen von Silbernitrat gegenüber dasselbe Verhalten wie die 2procentige.

Versuch IV.

Wurde angestellt um zu ermitteln, welchen Einfluss die verschiedene Concentration der Silbernitratlösung auf den Silbergehalt des Präparats ausübt. Benützt wurde $^1/_{10}$ Normallösung und $^1/_1$ Normallösung von Argentum nitricum.

		100 gr Kaseïn binden
1)	10 ccm 8% Kaseïnl. in 30 ccm $^1/_{10}$ $AgNO_3$ . .	10,22 gr Ag.
2)	„ „ 4% „ „ „ „ „ „ „ . .	12,25 „ „
3)	„ „ 2% „ „ „ „ „ „ „ . .	13,63 „ „
1)	10 ccm 8% Kaseïnl. in 30 ccm $^1/_1$ $AgNO_3$ . .	13,36 gr Ag.
2)	„ „ 4% „ „ „ „ „ „ „ . .	23,28 „ „
3)	„ „ 2% „ „ „ „ „ „ „ . .	40,88 „ „

Das Bindungsvermögen des Kaseïns für Silber ist also in 2 procentiger Lösung bei Anwendung einer Normal-Silbernitratlösung genau 3 mal so gross als bei Anwendung einer Zentel-Normallösung.

Nach diesen Versuchen konnte es erscheinen, als ob es unmöglich wäre durch Mischen einer Lösung von Kaseïn und Silbernitrat einen Niederschlag von stets gleicher Zusammensetzung zu erhalten. Diese Befürchtung erwies sich aber als unbegründet.

Versuch V.

1) 100 ccm 2% Kaseinl. in 100 ccm $^1/_{10}$ $AgNO_3$ eingetragen.
2) 100 „ „ „ „ „ „ $^1/_1$ „ „

Von beiden Präparaten wurden zunächst Silberbestimmungen in derselben Weise wie in den vorhergehenden Versuchen aus der Differenz zwischen dem Gehalt der angewendeten Silberlösung und dem Silbergehalt des Filtrat ausgeführt.

Dieselben ergaben:

1) 100 gr Kaseïn aus $^1/_{10}$ $AgNO_3$ binden 10,27 gr Ag.
2) „ „ „ „ $^1/_1$ „ „ 46,04 „ „

Also das Bindungsvermögen ist in $^1/_1$ Normallösung über 4 mal so gross, als in $^1/_{10}$ Silbernormallösung.

Der Niederschlag wurde nun auf dem Filter gesammelt, mit Wasser ausgewaschen, mit Alkohol und Äther behandelt, getrocknet und gepulvert. Beide Präparate stellen weisslich-gelbe, feine Pulver dar. Von beiden wurden nun Silberbestimmungen in der Weise ausgeführt, dass abgewogene Mengen der Substanz verascht und die Asche mit heisser Salpetersäure ausgezogen wurde. In dem filtrierten Auszuge wurde dann der Silbergehalt durch Titration mit Rhodanammonium ermittelt. Hierbei ergab sich:

Präparat 1 8,896% Ag (11,72% Ag auf Trockens. ber.)
„ 2 8,549% „ (10,48% „ „ „ „

d. h. Präparat 2, das nach den Silberbestimmungen aus dem Filtrat über 4 mal soviel Silber gebunden hatte, zeigt nach dem Auswaschen den gleichen Silbergehalt wie Präparat 1.

Diese auffallende Thatsache lässt sich nur folgendermassen erklären: Der voluminöse, in der Silbernitratlösung entstehende Silbereiweissniederschlag reisst je nach der Concentration der Silbernitratlösung wechselnde Mengen Silber mit nieder. Diese Silbermengen, die im Filtrat vermisst werden, werden durch das nachfolgende Auswaschen des Niederschlages mit Wasser wieder entfernt. Das fertige Präparat enthält nur die Menge Silber, die wirklich in den Molecularcomplex miteingetreten ist.

Dies zeigen auch die folgenden Versuche.

Versuch VI.

Aus Versuch V ergiebt sich, dass Silberkaseïn 11,1% Silber festgebunden enthält, d. h. 100 gr Silberkaseïn enthalten 11,1 gr Silber oder mit anderen Worten 100 gr Kaseïn (Trockensubstanz) vermögen 12,49 gr Silber zu binden. Diese 12,49 gr Silber entsprechen 19,68 gr Silbernitrat.

In den folgenden Versuchen wurden nun immer 10 ccm einer 5% Kaseïnnatriumlösung in 10 ccm Silbernitratlösung von steigender Concentration eingetragen. In dem Filtrat wurde der Silbergehalt durch Titration mit Rhodanammonium ermittelt. Die Differenz zwischen dem Silbergehalte der ursprünglich angewendeten Silbernitratlösung und dem Silbergehalte des Filtrats ergab wieder die Menge Silber, die aus der Lösung bei der Fällung des Silberkaseïns mit niedergerissen wurde. 10 ccm 5% Kaseïnlösung enthalten nun 0,5 gr Kaseïn. Diese 0,5 gr Kaseïn vermögen wie oben erwähnt 0,097 gr Silbernitrat fest zu binden. Zieht man diese Zahl von der gesamten mit jedem Niederschlage niedergerissenen Silbernitratmenge ab, so erhält man die Menge

Silbernitrat, die eine nicht feste Bindung mit dem Kaseïnmolekül eingeht, sondern sich durch das Auswaschen und die Weiterbehandlung mit Alkohol und Äther wieder entfernen lässt.

Die erhaltenen Zahlen sind folgende:

			Durch Auswaschen zu entfernen
1)	10 ccm 5% Kaseïnl. in 10 ccm	$^2/_1$ $AgNO_3$	0,099 gr $AgNO_3$
2)	„ „ „ „ „ „ „	$^1/_1$ „	0,048 „ „
3)	„ „ „ „ „ „ „	$^1/_2$ „	0,064? „ „
4)	„ „ „ „ „ „ „	$^1/_4$ „	0,0265 „ „
5)	„ „ „ „ „ „ „	$^1/_5$ „	0,0294 „ „
6)	„ „ „ „ „ „ „	$^1/_8$ „	0,0087 „ „

Aus diesem Versuche ergiebt sich wieder die Thatsache, dass bei einem Niederschlage von ungefähr gleichem Volumen umsomehr Silbernitrat mit niedergerissen wird, je concentrierter die Argentum-nitricumlösung ist, d. h. je mehr Silbermoleküle sich in demselben Flüssigkeitsvolumen befinden. Die so festgehaltenen Silbernitratmengen werden dann durch das nachfolgende Auswaschen des Niederschlages wieder entfernt. Die aus der Differenz zwischen ursprünglich angewandter Silbernitratlösung und Filtrat ermittelte Silbermenge ist also die Summe des chemisch an das Kaseïnmolekül gebundenen und des mechanisch mit niedergerissenen Silbers.

Die in Wasser unlösliche Verbindung, die beim Versetzen der Kaseïnlösung mit salpetersaurem Silber entsteht, soll im Folgenden als Argentumkaseïn bezeichnet werden.

Das Argentumkaseïn.

Für seine Darstellung ergab sich die folgende Methode: Eine für Phenolphtaleïn neutrale (2—4 procentige) Kaseïnnatriumlösung wird in einen Überschuss von Silbernitratlösung eingetragen, der entstehende Niederschlag wird auf dem Filter gesammelt, und so lange mit destilliertem Wasser ausgewaschen, bis sich mit Diphenylamin keine Sal-

petersäure mehr im Filtrat nachweisen lässt. Die Prüfung des Filtrats auf überschüssiges $AgNO_3$ mit Salzsäure erwies sich als wenig brauchbar, da bei längerem Stehen das Filtrat mit HCl noch Opalescenz zeigt, auch wenn keine Salpetersäure nachweisbar ist, eine Folge, wie wir später sehen werden, der geringen Löslichkeit des Kaseïnsilbers in Wasser.

Eine Folge dieser Wasserlöslichkeit des Silberkaseïns ist auch nachstehende Beobachtung. Die letzten Mengen der Waschflüssigkeit verursachen in den zuerst aufgefangenen Portionen eine ziemlich starke opalescente Trübung. Lässt man das Filtrat am Rande des Becherglases herablaufen, unter Vermeidung jeder Erschütterung, so bildet die Trübung einen mehr oder weniger breiten Ring, während die Flüssigkeit darüber und darunter klar ist.

Nach dem Auswaschen wird der Niederschlag auf dem Filter mit Alkohol und Äther behandelt, zerrieben und getrocknet. In Wasser und verdünntem Alkohol ist das Präparat in kleinen Mengen löslich.

Präparate aus selbstdargestelltem Kaseïn.

200 ccm 5 procentige neutrale Kaseïnnatriumlösung werden in 400 ccm $^1/_{10}$ $AgNO_3$ eingetragen, der entstehende Niederschlag wird in der oben angegebenen Weise ausgewaschen, mit Alkohol und Äther behandelt und getrocknet.

Die Ermittelung des Silbergehalts ergab folgende Werte:

Präparat I enthielt:

lufttrocken 7,514 bezw. 7,543, im Mittel 7,53% Ag
auf Trockensubstanz berechnet . . . . 8,76% „

Präparat II enthielt:

lufttrocken . . . . . 8,92% „
auf Trockensubstanz berechnet . . . . 9,66% „

Der Silbergehalt ist also geringer als der des oben pag. 21 erwähnten Präparats, das 11,1% Ag enthielt. Die Ursachen dieser Differenzen müssen durch weitere Versuche festgestellt werden.

Auch mit Hilfe neutraler Lösungen von Kaseïn in Ammoniak oder Kalciumhydroxyd lassen sich Silberverbindungen herstellen, welche der aus Kaseïnnatrium gewonnenen entsprechen.

Abgewogene Kaseïnmengen wurden in 10 ccm $^1/_{10}$ NH_3 Lösungen bezw. frisch bereiteter $Ca(OH)_2$ aufgelöst und durch Titration ermittelt, wieviel Ammoniak, bezw. Kalk von dem Kaseïn gebunden war. Als Indikator diente Phenolphtaleïn; es ergaben sich folgende Werte:

1 gr Kaseïn (lufttr.) binden 10,5 ccm $^1/_{10}$ NH_3
1 gr Kaseïn binden 18,11 ccm gesätt. Kalkwasser.

Das Kaseïn wurde dann in der so berechneten Menge Ammoniak bezw. Kalkwasser gelöst und in derselben Weise wie die Kaseïnnatriumlösung zur Herstellung des Silberkaseïns verwendet. Es wurden je 2 Präparate unter Anwendung verschieden concentrierter Silbernitratlösungen hergestellt.

Argentumkaseïn aus Kaseïnammoniak.

a) 100 ccm 2% Kaseïnl. eingetragen in 100 ccm $^1/_{10}$ Norm. $AgNO_3$
b) 500 ccm 4 „ „ „ 95 ccm $^1/_4$ „ „

Es enthielt das Präparat a, auf Trockensubstanz berechnet, 8,54% Ag, das Präparat b 8,10% Ag.

Argentumkaseïn aus Kaseïnkalcium.

a) 100 ccm 2% Kaseïnl. i. 100 ccm $^1/_{00}$ Norm. $AgNO_3$ —7,223% Ag
b) 800 ccm 4% „ „ 95 „ $^1/_4$ „ „ —6,99%.

Der Silbergehalt dieser Präparate war ein niedriger. Die Untersuchung der Asche ergab, dass sie neben Silber noch Kalcium enthielt. Es war also anscheinend beim Mischen der Kaseïn und Silberlösung Kaseïnkalcium von dem entstehenden Niederschlage mitgerissen worden, das sich beim Auswaschen nicht hatte entfernen lassen.

Präparate aus Kaseïn-Höchst dargestellt.

Zur Darstellung einer grösseren Menge von Argentumkaseïn wurde ein von den Farbwerken vorm. Meister, Lucius und Brüning zu Höchst a./M. bezogenes Kaseïn benützt.

Das Höchster Kaseïn unterscheidet sich von dem selbstdargestellten nur in geringem Masse. Die Acidität des Höchster Kaseïns betrug für 1 gr (lufttrocken) 8,95 ccm $^1/_{10}$ NaOH, die des selbstdargestellten 1 gr = 9,75 ccm $^1/_{10}$ NaOH. Im Übrigen löst sich das Höchster Kaseïn klarer und hinterlässt meist einen geringen, schwerer löslichen Rückstand. Dass es aber nur wenig verändert ist, ergiebt sich daraus, dass man in typischer Weise eine für Lab gerinnende Lösung bekommt. Die Unterschiede sind vielleicht nur durch ein stärkeres Trocknen bedingt. Das Höchster Kaseïn hat, wie vielfache Versuche ergeben haben, dieselben Zahlen für N, S und P wie das selbst dargestellte Kaseïn.

Die Silberbestimmung des Argentumkaseïns ergab dagegen einen höheren Wert.

Präparat I enthielt lufttrocken . . 10,03 bezw. 9,99% Ag
auf Trockensubstanz ber. 10,85 „ 10,81% „
Präparat II enthielt lufttrocken . . . . . 9,07% „
auf Trockensubstanz berechnet . . 10,36% „

Um festzustellen, ob das Kaseïn in den Silberniederschlag unverändert hineingegangen ist, wurde eine vollständige Elementaranalyse des Argentumkaseïns ausgeführt. Dieselbe ergab folgende Zahlen:

C	H	N	S	P
46,30%	6,13%	14,05%	0,62%	0,71%

Berechnet man diese Zahlen auf silberfreie Substanz, so erhält man:

C	H	N	S	P
51,9	6,88	16,25	0,81	0,90.

Die Hammarstenschen Zahlen für Kuh-Kaseïn betragen:

C	H	N	S	P
52,96	7,05	15,65	0,74	0,84.

Die Werte für P und S sind also höher, die für C niedriger, als die von Hammarsten ermittelten.

Da zu dieser Analyse die getrocknete Substanz selbst verwendet war, so lag die Möglichkeit vor, dass bei dem Trockenprocess der C-Gehalt sich geändert habe. Es wurde deshalb eine neue Verbrennung mit über Schwefelsäure getrockneter Substanz ausgeführt und von demselben Präparat eine Trockenbestimmung ausgeführt. Die erhaltenen Werte wurden auf Trockensubstanz umgerechnet. Das Resultat war folgendes:

H 6,50%. C 47,35%.

Rechnet man diese Zahlen auf reines Kaseïn um, so erhält man:

H 7,29%. C 53,10%

mithin ist auch der C-Gehalt des Kaseïns etwa derselbe wie der von Hammarsten angegebene.

Bemerkungen zur Analyse.

Die Ag-Bestimmung wurde in der gewöhnlichen Weise durch Veraschen, Ausziehen des Rückstandes mit heisser Salpetersäure und nachfolgender Titration mittels Rhodanammoniumlösung vorgenommen. Die N-Bestimmung geschah nach Kjeldahl.

Die S-Bestimmung geschah in folgender Weise: Eine abgewogene Menge (etwa 1 gr) Substanz wird mit 10 gr calcinierter Soda und 5 gr Natriumsuperoxid im Nickeltiegel vermischt, erst langsam, dann stärker bis zur dünnflüssigen Schmelze erhitzt. Die Schmelze wird nach dem Erkalten auf dem Wasserbade mit kochendem Wasser aufgenommen und in einen mittleren Erlenmeyer gespült und filtriert. Zu dem Filtrat wird concentrierte Salzsäure, welche 2 Tropfen Brom enthält, zugesetzt, bis kein Aufschäumen mehr stattfindet, dann gekocht, bis das Brom verschwunden ist. Zu der kochenden Flüssigkeit wird heisse Baryumchloridlösung in genügender Menge, aber ohne allzu grossen Überschuss zugesetzt. Der Niederschlag wird nach 24stündigem Stehen auf ein aschefreies Filter gebracht, bei mässiger Flamme im Platintiegel geglüht und gewogen. (Methode von Asbóth.)

Die P-Bestimmung geschah nach der von Neumann angegebenen Methode: Eine abgewogene Menge Substanz wird im Kjeldahl-Kolben mit einem Gemenge von concentrierter Schwefelsäure und concentrierter

Salpetersäure (spec. Gewicht 1,4) bei mässiger Flamme unter fortwährendem Nachfliessenlassen solange erhitzt, bis die Flüssigkeit sich nicht mehr braun färbt, sondern farblos oder hellgelb erscheint. Der Veraschungsrückstand wird mit etwas Wasser verdünnt, dann unter Zusatz von etwas Kupfersulfat mit Ammoniak übersättigt, Salpetersäure im Überschuss hinzugefügt, das Silber durch einige Tropfen Salzsäure als Chlorsilber gefällt, filtriert, und aus dem Filtrat der Phosphor nach der Molybdänmethode weiter bestimmt.

Die Elementaranalyse ergiebt also, dass das Kaseïn, ohne selbst eine Zersetzung erlitten zu haben, vollkommen in das Argentumkaseïn eingegangen ist.

Die Silbermengen, die im Argentumcaseïn aus Höchster Kaseïn enthalten sind, entsprechen der Acidität des Kaseïn. 100 gr Argentumcaseïn enthalten 10,83 gr Silber, 100 gr Kaseïn binden demnach 12,15 gr Silber, dieselben sind äquivalent 2,595 gr Natrium, 100 gr Kaseïn Höchst binden nach der Aciditätsbestimmung 2,65 gr Natrium.

Trotzdem ist das Argentumkaseïn nicht das dem Natriumsalz entsprechende Silbersalz des Kaseïns.

Eigenschaften des Argentumkaseïns.

Das Argentumkaseïn bildet ein weisses, staubfreies Pulver; es ist in Wasser nur wenig löslich. Zur Bestimmung der Löslichkeit wurde eine bestimmte Menge Substanz mit einem abgemessenen Volumen Flüssigkeit 5 Stunden lang bei 25° geschüttelt, dann wurde absetzen gelassen, eventuell in der Wärme filtriert, mit der Pipette eine bestimmte Menge Lösung abgenommen, eingedampft, verascht und aus der Asche der Silbergehalt ermittelt. Aus diesem wurde dann die Menge der in Lösung gegangenen Substanz berechnet.

Es lösen sich 0,47 g Argentumkaseïn aus Höchster Kaseïn dargestellt in 100 ccm Wasser.

Die wässrige Lösung ist schwach opalescent, reagiert auf Lakmoïd schwach alkalisch, für Phenolphtalein schwach sauer; erst nach Zusatz mehrerer Tropfen $^1/_{100}$ N-Natronlauge tritt

Rotfärbung ein. In der Lösung entsteht auf Zusatz von NaCl oder HCl kein Niederschlag. Es löst sich leicht in Ammoniak und Natronlauge, sowie in Kaseïnnatrium.

Löst man Argentumkaseïn in einer bestimmten überschüssigen Menge $^1/_{10}$ Normalnatronlauge auf und titriert unter Anwendung von Phenolphtaleïn das überschüssige Alkali zurück, so zeigt sich, dass das Argentumkaseïn eine erhebliche Acidität besitzt. Es banden auf Trockensubstanz berechnet 100 Teile.

Präparat I aus selbst dargestelltem Kaseïn 1,48 g Na
„ II „ „ „ „ 1,99 „ „

Präparat I aus Höchster Kaseïn . . . . 0,87 g Na
„ II „ „ „ . . . . 1,29 „ „

Die einzelnen Präparate zeigen also auch in Bezug auf die Acidität recht erhebliche Unterschiede, die vielleicht weniger auf der Methode der Darstellung des Argentumkaseïns als auf Verschiedenheiten des angewendeten Kaseïns beruhen.

Die Löslichkeit in Ammoniak und Kaseïnnatrium wird in derselben Weise wie die Löslichkeit in Wasser bestimmt.

In 100 ccm $^1/_{10}$ Normal-Ammoniaklösung lösten sich 2,42 g Argentumkaseïn (Präparat I Höchst). Der Acidität nach forderte diese Menge $3{,}5 \times 2{,}42$ ccm = 8,47 ccm $^1/_{10}$ N. NaOH.

In 100 ccm einer 2 procentigen für Phenolphtaleïn neutralen Kaseïnnatrium-Lösung lösten sich 1,36 g Argentumkaseïn. Dieselben enthalten $2 \times 9{,}7$ ccm = 19,4 ccm $^1/_{10}$ N. NaOH. 1,36 g Argentumkaseïn bindet 4,76 ccm $^1/_{10}$ Normal Natronlauge. Es werden also dem Kaseïnnatrium etwa 24,5% seines Natrium entzogen. Es würde eine für Phenolphtaleïn saure Verbindung entstehen, wie man sie auch direkt durch Auflösung von Kaseïn in der entsprechenden Menge Natronlauge gewinnen kann.

Diese Lösungen des Argentumkaseïn geben nicht die Ionenreactionen des Silbers: mit Chloriden entsteht kein Niederschlag von Chlorsilber, ebensowenig entsteht ein Niederschlag mit Natronlauge oder Schwefelammonium. Bei Zusatz des letzteren färben sich die Lösungen nur dunkelbraun.

Das Argentumkaseïn verhält sich also wie eine in Wasser unlösliche complexe Säure, welche im complexen Anion elektrisch neutrales Silber und Kaseïn enthält.

Besonders hervorzuheben ist, dass diese Säure sich aus einer neutralen Kaseïnlösung bildet. Wie bereits erwähnt, enthält das Argentumkaseïn ebensoviel Aequivalente Silber, wie das ursprüngliche Kaseïn Natrium. Wenn es trotzdem sauer reagiert, so kann dies nur dadurch geschehen sein, dass durch die Verbindung des Silbers mit dem Kaseïn bestimmte Atomgruppen des letzteren Säurecharakter erhalten haben. Näheres lässt sich bei dem heutigen Stande unserer Kenntnisse vom Kaseïn nicht sagen.

Diese komplexe Säure bildet mit den Alkalien in Wasser lösliche Salze. Setzt man zu diesen schwefelsaures Kupfer, Eisenchlorid, Silbernitrat und ähnliches, so entstehen Niederschläge, welche die entsprechenden Metallsalze des Argentumkaseïns darstellen. Mit dem schwächer elektrolytisch dissociierten Quecksilberchlorid entsteht nur Opalescenz.

Von den unlöslichen Metallsalzen wurde das Silbersalz näher untersucht.

Das Argentumkaseïnsilber.

Zur Darstellung desselben wurde folgendermassen verfahren. Mit Hilfe des vorher ermittelten Aciditätswertes des Argentumkaseins wird eine für Phenolphtaleïn annähernd neutrale 2 procentige Silberkaseïnnatriumlösung hergestellt; auf 2 g Argentumkaseïn wurden 11,1 ccm $^1/_{10}$ Normal NaOH gebraucht.

100 gr dieser Silberkaseïnnatriumlösung wurden in 100 ccm $^1/_2$ Normal $AgNO_3$ Lösung eingetragen. Spätere Versuche zeigten, dass auch ein geringerer Silberüberschuss genügt. Es fiel ein feinflockiger Niederschlag aus, die über demselben stehende Flüssigkeit war klar. Der Niederschlag wurde nun mit destilliertem Wasser auf der Centrifuge bis zum Verschwinden der Silberreaktion ausgewaschen und mit Alkohol und Äther zur Trockene gebracht. In dieser Weise wurde das Silbersalz des Argentumkaseïns sowohl aus selbstdargestelltem wie aus Höchster Kaseïn gewonnen.

Das Argentumkaseïnsilber bildet ein Pulver, das nicht wie das Argentumkaseïn rein weiss ist, sondern einen Stich ins gelbliche hat. Beim Liegen wird es durch des Licht gebräunt. Es ist in Wasser so gut wie unlöslich, löst sich aber in Ammoniak wie in Natronlauge. Die Löslichkeit ist aber geringer wie die des Argentumkaseïns.

Zur Bestimmung der Löslichkeit in Ammoniak diente ein aus Höchster Kaseïn dargestelltes Präparat.

in 100 ccm $^1/_{100}$ Norm. NH_3 lös. sich 0,85 g Argentumkaseïnsilb.
„ „ $^1/_{10}$ „ „ „ „ mehr als 5 g „

Nach Neutralisation der ammoniakalischen Lösung mit Salpetersäure ruft Kochsalz einen reichlichen Niederschlag hervor. Beim Behandeln mit Natronlauge tritt Lösung ein unter Abscheidung von Silberoxyd. Ein Teil des Silbers ist also ional gebunden.

Die Menge des Silbers, welche bei dem Übergang des Argentumkaseïns in das Argentumkaseïnsilber gebunden wird, entspricht der Acidität des Argentumkaseïns.

Argentumkaseïnsilber enthält	14,94 % Ag
Argentumkaseïn enthält . .	10,83 %
Die Differenz ist also . .	4,11 Ag.

Diese Menge ist äquivalent 0,87 g Natrium. Dieselbe Menge vermag nach der obigen Bestimmung das Argentumkaseïn (Höchst Präparat I) zu binden.

Es ist also thatsächlich das Argentumkaseïnsilber das Silbersalz des Argentumkaseïns.

Bestätigt wird dies durch die Elementaranalyse des Argentumkaseïnsilbers. Das aus Höchster Kaseïn dargestellte Präparat I hatte auf Trockensubstanz berechnet die Zusammensetzung:

45,27% C, 5,73% H, 13,25% N, 14,94% Ag.

Berechnet man aus diesen Zahlen die Zusammensetzung des reinen Kaseïns, so erhält man folgende Werte:

53,22% C, 15,58% N, 6,74% H.

Diese Zahlen stimmen mit den vorher aus Argentumkaseïn berechneten ziemlich genau überein.

Die mitgeteilten Untersuchungen ergeben also, dass das Kaseïn mit dem Silber eine komplexe, in Wasser sehr schwer lösliche Verbindung vom Charakter einer ziemlich starken Säure bildet. Dieselbe wurde als Argentumkaseïn bezeichnet. Sie liefert mit Alkalien in Wasser leicht lösliche, mit Kupfer, Eisen, Silber in Wasser unlösliche Verbindungen, in denen das Metall als Jon enthalten ist.

Zum Schluss bleibt mir noch die angenehme Pflicht, Herrn Geheimrat Professor Dr. Neisser und Herrn Professor Dr. Röhmann für die Anregung zu dieser Arbeit und für die wohlwollende Unterstützung bei Anfertigung derselben meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Litteratur.

I. Teil.

1) Aufrecht: Über Ichthargan. Deutsche med. Wochenschr. 1900, No. 31.

2) Crédé: Silber und Silbersalze als Antiseptica in chirurgischer und bakteriologischer Beziehung, Vortrag gehalten am 28. Mai 1896 in Berlin auf dem 25. Kongress der deutschen Gesellschaft für Chirurgie.

3) Liebrecht: Über Argonin, ein Beitrag zur Kenntnis der Silbereiweissverbindungen, Therapeutische Monatshefte 1895 Juni.

4) Eichengrün: Über Protargol. Pharmaceut. Centralhalle 1897, No. 39.

5) Bornemann: Über Gonorrhoebehandlung mit Gelatosesilber, Albargin, Theraphie der Gegenwart März 1901.

II. Teil.

1) E. Millon u. A. Commaille: Affinités de la caseïne pour les bases. Compt. rend. 11 (1865) 221.

2) Hammarsten: Zeitschr. f. physiologische Chemie Bd. 7, pag. 269 (1883) und Bd. 9, pag. 296 (1885).

Lebenslauf.

Verfasser dieser Arbeit *Ludwig Hirschstein*, Sohn des im Jahre 1893 zu Lüben in Schlesien verstorbenen Kaufmanns *Gustav Hirschstein*, wurde daselbst am 12. Dezember 1874 geboren. Er empfing seine Schulbildung auf dem Königl. kath. Gymnasium zu Glogau und auf dem städtischen Gymnasium zu Liegnitz, das er 1893 mit dem Zeugnis der Reife verliess. Er wählte zunächst den Apothekerberuf, gab jedoch 1896 diesen Beruf auf, um sich an der Universität Breslau dem Studium der Medicin zu widmen. Er bestand daselbst am 14. Juli 1898 die ärztliche Vorprüfung und am 6. Juli 1901 die ärztliche Staatsprüfung, auf Grund deren er die Approbation als Arzt erhielt.

Das erste Halbjahr seiner Dienstpflicht leistete er vom 1. Oktober 1898 bis 31. März 1899 bei der 9. Kompagnie des Grenadier Reg. Kronpr. Friedr. Wilh. (II. Schles.) No. 11 ab und diente das zweite Halbjahr als einjähr. freiwilliger Arzt beim Leibkürassier Reg. Grosser Kurfürst (Schles. No. 1) vom 1. Oktober 1901 bis 31. März 1902, worauf er sich bei demselben Regiment einer 6wöchentlichen freiwilligen Übung unterzog. Er hat die Befähigung zum Assistenzarzt der Reserve erlangt.

Während seiner Studienzeit hat Verfasser die Vorlesungen, Kliniken und Kurse folgender Herren Professoren und Docenten besucht: *Bonhoeffer, Born †, Chun, Cohn, Czerny, Filehne, Flügge, Hasse, Heine, Henke, Hürthle, Kast, Kühnau, Kümmel, Küstner, Ladenburg, Meyer, von Mikulicz-Radecki, Neisser, Pfannenstiel, Ponfick, Röhmann, Uthoff, Wernicke.* Allen diesen seinen verehrten Lehrern spricht Verfasser seinen wärmsten Dank aus.